

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1959

THÈSE

971

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

P E T I T Claude

né le 1er Septembre 1933 à Origny Ste-Benoite (Aisne)

Interne des Hôpitaux de Reims

Présentée et soutenue publiquement le :

A PROPOS D'UN CAS D'INTOXICATION MORTELLE
PAR LE BUTYL-AMINOBENZYL-SULFONYLUREE (BZ55)
CHEZ UNE PETITE FILLE NON DIABETIQUE.

Président : Mr J. CATHALA, Professeur

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-V

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1959

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

P E T I T Claude

né le 1er Septembre 1933 à Origny Ste-Benoite (Aisne)

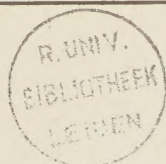
Interne des Hôpitaux de Reims

Présentée et soutenue publiquement le :

A PROPOS D'UN CAS D'INTOXICATION MORTELLE
PAR LE BUTYL-AMINOBENZYL-SULFONYLUREE (BZ55)
CHEZ UNE PETITE FILLE NON DIABETIQUE.

Président : Mr J.CATHALA, Professeur

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE . PARIS-V^e



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

PROFESSEURS

15-1-59

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Chevallier (P.), Debré (R.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillaïn (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Laubry (C.), Lévy-Solal (E.), Lhermitte (J.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Mulon (P.), Olivier (E.), Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.), Velter (E.).

DOYEN **Léon BINET.**
Membre de l'Institut

ASSEESSEUR. **Jean VERNE.**

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	GORDIER (G.)
Anatomie (Chaire à titre personnel)	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M. F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique (Inst. G. Roussy)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
	Beaujon SICARD (A.)
	Cochin QUÉNU (J.)
Cliniques chirurgicales	Hôtel-Dieu MÉNÉGAUX (G.)
	Saint-Antoine GOSSET (J.)
	Salpêtrière MOULONGUET (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART-D'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNGK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (St-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	ALAJOUANINE (T.)
	Broussais GENNES (L. de)
	Cochin JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cliniques médicales	Hôtel-Dieu BARIÉTY (M.)
	Lariboisière SOULIÉ (P.)
	Pitié DREYFUS (G.)
	St-Antoine KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (G.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hotel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	PETIT-DUTAILLIS (D.)
	Baudelocque LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales	Port-Royal N...
	Tarnier VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie Sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de puériculture (St-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	SÈNÈQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	FEY (B.)
Electrophysiologie médicale (chaire à titre personnel)	DJOURNO (A.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène des collectivités (chaire à titre personnel)	DEPARIS (M.)

Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	MM.	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)	
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)	
Médecine légale	PIÉDELIÈVRE (R.)	
Parasitologie	GALLIARD (H.)	
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)	
Pathologie exotique	LAVIER (G.)	
Pathologie expérimentale et comparée	LENÈGRE (J.)	
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)	MERKLEN (F.-P.)	
Pathologie médicale	N...	
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (R.)	
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J.)	
Physiologie	BINET (L.)	
Physiologie (chaire à titre personnel)	BARGETON (D.)	
Physique médicale	DOGNON (A.)	
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)	
Technique chirurgicale	PATEL (J.)	
Thérapeutique	BROUET (G.)	

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

MM.		MM.	
Anatomie	{ CABROL (C.) COUINAUD (C.) OLIVIER (G.)	Orthopédie	{ JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Anatomie pathologique	{ GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. BUSSET (F.) GOUYGOU (F.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)	Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)	Parasitologie	{ BRUMPT (L.C.), pr. s. ch. CHABAUD (A.)
Bactériologie	{ NÉVOT (A.) pr. s. ch. BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.)	Pathologie chirurgicale	{ BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) LAURENCE (G.) agr. per. LORTAT-JACOB (J.-L.) LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.), pr. s. ch. POLONDSKI (J.), m. conf. SCHAPIRA (G.), m. conf.	Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.), m. conf.	Pathologie expérimentale	{ CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LEPER (J.) MAURICE (J.) PLAS (F.) RICHE (G.)
Carcinologie	{ DENOIX (P.) MATHE (G.)	Pathologie médicale	{ AUSSANNAIRE (M.) BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.), m. conf. CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Ol.) LESOBRE (R.) MACREZ (G.) NICK (J.) PEQUIGNOT (H.) m. conf. ROYER (P.) WOLFROMM (R.)
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (B.)		
Electro-Radiologie	LEDoux-LEBARD (G.)		
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)		
Hématologie	{ BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)		
Histologie	{ COUJARD (R.) pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)		
Hydrologie	CORNET (A.)		
Hygiène	{ BOYER (J.), pr. s. ch. CORRE-HURST (Mme L.)		
Maladies infectieuses	{ BASTIN (R.) DUPONT (V.)		
Médecine légale	{ DEROBERT (L.), pr. s. ch. HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)		
Médecine du travail	ALBAHARY (G.)		
Neuro-chirurgie	DAVID (M.)		
Neurologie	LHERMITTE (F.)		
Obstétrique	{ GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)		
Ophthalmologie	{ BRÉGEAT (P.) SARAUX (H.)		

	MM.		MM.
	JOSEPH (R.)	Pneumo phtisiologie . . .	KREIS (B.)
	MANDE (R.)	Psychiatrie	PICHOT (P.)
Pédiatrie-Puériculture . . .	NOZZICONACCI (P.)	Psychiatrie infantile . . .	DUCHÉ (D.)
	POLONOVSKI (G.)	Rhumatologie	DELBARRE (F.)
	ROSSIER (A.)		CERNÉA (P.)
	LEVY (Mlle J.), pr. s. ch.	Stomatologie	CHAPUT (M ^{me} A.), m.c. agr.
Pharmacologie	BOISSIER (J.)		GRELLET (M.)
	LECHAT (P.)	Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)
Physiologie	PARROT (J.), pr. s. ch.		LAMOTTE (M.)
Physique médicale	DEJOURS (P.)	Urologie	QUENU (L.)
	GOUGEROT (L.), m. conf.		

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.		MM.
	ABOULKER (P.)	Clinique neuro-rhumatologique SÈZE (S. de)	
	AMELINE (A.)		GRASSET (J.)
	HUGUIER (J.)	Clinique obstétricale . . .	LEPAGE (F.)
Clinique chirurgicale . . .	LÉGER (L.)		MAYER (M.)
	OLIVIER (G.)		MERGER (R.)
	PADOVANI (P.)		RAVINA (J.)
	POILLEUX (F.)	Clinique ophtalmologique .	DESIGNES (P.)
	ROUX (M.)		OFFRET (G.)
	VERNE (J.-M.)	Clinique oto-rhino-laryngo- logique	MADURO (R.)
	HAGUENEAU (J.), pr. s. ch.	Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R.)
	BOUDIN (G.)	Clinique psychiatrique . .	BARUK (H.)
	CONTE (M.)	Clinique urologique . . .	KUSS (R.)
	DOMART (A.)		
Clinique médicale	MILLIEZ (P.)		
	PERRAULT (M.)		
	RAMBERT (P.)		
	THIEFFRY (S.)		
	TURIAF (J.)		

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Biochimie médicale	ETTORI (J.) Pr. à t. pers.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

Secrétaire général de la Faculté . . . M. LENA (J.)
Secrétaires M^{me} BEURLAND (H.), M^{lle} CHAINTREUIL (G.), M^{lle} HURÉ (A.)

Conservateur, chargé de la direction de la Bibliothèque M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs M^{lles} DUMAITRE (P.), GOICHON (A.-M.)
Bibliothécaires { M^{me} CONTET (J.), M^{lles} LAURENT (H.),
LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE ET A MA MERE

En reconnaissance de tous les sacrifices qu'ils ont
consentis dans les diverses étapes de ma carrière.

Avec toute ma tendresse filiale.

A MA FEMME

Vers qui vont toutes mes pensées.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41556009_0034

A MONSIEUR LE PROFESSEUR J. CATHALA

Professeur à la Faculté de Médecine
Médecin-chef de Service de la Clinique Médicale
des Enfants-Malades
Membre de l'Académie de Médecine.

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence
de cette thèse.

A MONSIEUR LE DOCTEUR M. FANDRE.

Médecin du Service de Pédiatrie des Hôpitaux de Reims
Ancien interne des Hôpitaux de Paris.

Qui m'a inspiré ce sujet de thèse
Qu'il trouve ici l'expression de ma profonde
reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. BOY

Médecin Biologiste des Hôpitaux de Reims

Directeur du Centre de Transfusion sanguine.

En remerciement des conseils avisés

qu'il a su me donner.

Avec ma reconnaissance.

A MES MAITRES DE L'HOPITAL DE REIMS

Ayant eu l'occasion d'observer un cas d'intoxication mortelle par le BZ55, il nous a paru utile d'en faire l'objet de cette thèse.

En effet, la constatation, lors de l'autopsie d'une atteinte hépatique massive confirmée anatomo-pathologiquement par une nécrose diffuse du tissu hépatique nous a semblé pouvoir contribuer à l'étude de la toxicité du BZ55 vis à vis de la cellule hépatique.

OBSERVATION CLINIQUE

Enfant L.S. 7 ans 1/2

Pas d'antécédents pathologiques notables, en particulier pas de diabète connu ou soigné. A noter cependant une arriération mentale importante qui explique l'ingestion des comprimés.

Le 31/10 vers 16 h. 30 l'enfant absorbe une quantité de BZ55 qu'il nous a malheureusement été impossible de déterminer avec précision. L'enquête faite dans la famille a permis de retrouver un seul tube vide de 15 grammes. On peut donc conclure que l'enfant a pu avaler au maximum 15 grammes du produit.

Le 1er 11, l'enfant est prise de vomissements et de diarrhée, le médecin traitant décide l'hospitalisation à l'Hôpital de Fismes.

De l'observation qui nous a été communiquée par l'Hôpital de Fismes, nous tirons les renseignements suivants.

A son entrée vers 14 heures, la malade est comateuse et pâle. Du point de vue neurologique, elle présente une paralysie faciale droite, une hyperreflectivité tendineuse au niveau du membre inférieur gauche, accompagnée d'une trépidation épileptoïde du pied. Il existe un signe de Babinski bilatéral.

La tension artérielle est de 13 1/2-7, le pouls à 90.

L'injection intra-veineuse de dix centimètres cubes de sérum glucosé hypertonique entraîne le réveil.

Vers 15 heures, une analyse des urines prélevées par sondage, révèle l'absence de sucre. Il est alors installé une perfusion intra-veineuse lente de 500 cm³ de sérum glucosé isotonique.

Vers 17 heures l'enfant est pâle et agitée, les signes neurologiques semblent atténués, la tension artérielle est à 14-8. Une analyse d'urine révèle la présence de 15 grammes de sucre par litre.

Le transfert à l'hôpital de Reims est alors décidé.

A 20 heures, lorsque nous sommes amenés à voir la malade, celle-ci est à nouveau dans le coma.

Le tableau est celui d'un coma par hypoglycémie, coma entrecoupé de crises de contractures généralisées. La malade est pâle, convertie de sueurs.

L'examen neurologique montre une **hyperréflexivité** tendineuse généralisée, un signe de Babinski bilatéral. Il existe par ailleurs des mouvements pendulaires des globes oculaires.

Le reste de l'examen clinique est normal. La tension artérielle est à 14/10, la température à 37°.

Le dosage de la glycémie par la méthode Baudouin et Lewin, indique un taux de 0,33 gr %.

L'enfant reçoit alors 10 centimètres cubes de sérum glucosé hypertonique par voie intra-veineuse et vers 21 heures sort de son coma.

Il lui est alors administré 20 grammes de sucre par voie bucale toutes les heures, tandis qu'est installée une perfusion sous-cutanée de 500 centimètres cubes de sérum glucosé isotonique.

Le 2 et le 3/11, l'état de la malade est satisfaisant, mais l'interruption de la resucration entraîne un fléchissement de la conscience, avec apparition d'un état crépusculaire que l'administration de sérum fait disparaître rapidement. Pendant ces quarante huit heures, la malade a reçu chaque jour : un litre et demi de sérum glucosé isotonique par voie sous-cutanée, extraits hépatiques,

vitamine K1 et vitamine B12.

Le BZ55 s'éliminant théoriquement, de façon complète en 72 heures, il semblait donc le 3/11 au soir que les plus gros dangers fussent écartés.

Mais le 4/11 dans la matinée, l'enfant retombe dans le coma; coma profond, coupé de phases d'agitation. Il y a apparition de vomissements sanglants et répétés.

A l'examen l'abdomen est ballonné le foie augmente considérablement de volume.

Du point de vue neurologique, le réflexe cutané plantaire est toujours en extention des deux côtés.

L'évolution, dans le courant de la journée, se fait vers une accentuation progressive des vomissements et du ballonnement abdominal. L'enfant n'a pas uriné depuis le matin, et le sondage ramène quelques centimètres cubes d'urines sanglantes.

Très rapidement, le tableau s'aggrave pour aboutir à la mort vers 22 heures.

Les examens biologiques pratiqués dans le courant de la journée montrent une glycémie paradoxalement élevée à 5,41 grs ‰, un taux d'urée sanguine à 0,60 gr. ‰, un examen hématologique avec :

Globules rouges :	4 000 000
Globules blancs :	23 000
Hémoglobine :	80
Valeur globulaire :	1
Plaquettes :	200 000

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles :	74
Lymphocytes :	16
Monocytes :	10

Un examen cytologique des urines révèle la présence de nombreuses hématies de quelques cellules endothéliales et leucocytes.

VERIFICATION ANATOMIQUE

Aspect macroscopique.

Le Foie est légèrement augmenté de volume. Sa surface est régulière, la capsule est lisse.

A la coupe la coloration est tout à fait homogénéisée le dessin lobulaire n'existe plus. Le parenchyme a une couleur brun pâle. A l'écrasement, il apparaît d'une mollesse assez caractéristique.

La Rate est de volume et de coloration normale. A la coupe on ne perçoit pas bien la pulpe blanche. La consistance est molle.

Le Pancréas est de volume et d'apparence normale aussi bien à l'aspect extérieur qu'à la coupe.

Les Reins sont de taille plutôt petite, d'aspect blanchâtre.

A la coupe on remarque une fine striation rougeâtre au niveau de la pyramide de Malpighi. La décapsulation est facile.

Au niveau du péritoine on remarque des hémorragies diffuses en nappes. Elles sont principalement localisées au niveau du mésentère.

A l'examen histologique

Le Tissu Hépatique présente des lésions de nécrose parenchymateuse presque généralisées. Cette nécrose ne présente pas de localisation systématique, elle est étendue à tout le parenchyme hépatique, l'organe présentant le même aspect en ses différents points. Autour des espaces portes, on distingue encore une petite couronne d'hépatocytes dont les noyaux sont intacts, mais dont le protoplasme est vacuolaire.

Partout ailleurs la nécrose est totale, se traduisant par une fonte cellulaire globale avec disparition des noyaux.

Il y a également une disparition très importante des cellules de Kupfer et l'on remarque une légère infiltration de cellules leucocytaires (polynucléaires et quelques lymphocytes).

Il ne persiste que très peu de canaux et canalicules biliaires. On ne trouve pas trace dans les vaisseaux de thrombose.

Une coloration de réticuline montre cependant l'intégrité de la trame réticulinique.

Au niveau du Pancréas les acini **glandulaires** sont bien conservés. On trouve quelques îlots de Langerhans, peu nombreux, mais

dont la morphologie aux colorations usuelles est normale. Par les colorations habituelles il n'est pas possible de mettre en évidence de lésion pancréatique.

L'examen des Reins révèle des lésions de l'épithélium au niveau des tubes rénaux, mais il n'est pas possible d'affirmer que ces lésions préexistaient à la mort, étant donné les délais d'autopsie. Cependant, la partie terminale des tubes rénaux en particulier partie descendante de l'anse de Henlé, est remplie de sang. Il n'y a pas d'infiltration cellulaire ; les glomérules ont une morphologie normale.

ESSAIS D'INTERPRETATION PHYSIOPATHOLOGIQUE

De notre observation clinique, nous pouvons tirer les conclusions suivantes. L'absorption de BZ55 par un sujet indemne de tout diabète a entraîné une hypoglycémie d'allure sévère.

Le début des troubles semble se situer environ 18 heures après l'absorption.

Malgré la resucration permanente à laquelle a été soumise notre malade, et après une période stationnaire s'étendant du deuxième au quatrième jour après l'absorption, l'évolution se fait vers une aggravation dans le courant du cinquième jour pour aboutir à la mort.

L'élévation en apparence paradoxale de la glycémie à 5,41 gr au cours du cinquième jour peut probablement s'expliquer par le défaut de stockage au niveau du parenchyme hépatique totalement détruit. Le sucre administré passant en totalité dans le sang circulant et le milieu extra-cellulaire.

RAPPEL DES HYPOTHESES SUR LE MODE D'ACTION DES
SULFAMIDES HYPOGLYCEMIANTS

Il nous paraît utile de rappeler les différentes hypothèses émises sur le mode d'action des sulfamides hypoglycémiants.

L'action Pancréatique a été la première à être mise en évidence.

Au niveau des cellules A, les expérimentations pratiquées par les différents auteurs sont contradictoires. Si Achelis et Hardebeck (1), Ferner et Runge (16), A. Gonnard et Dalion (20) obtiennent par administration de doses élevées de BZ 55 des modifications des cellules A, avec une dégranulation cytoplasmique, par contre Gepts et Coll (19), Volk et Coll. (45-46) n'observent aucune altération cytologique.

Au niveau des cellules B, l'action est moins controversée. La majorité des auteurs s'accorde pour reconnaître que les sulfamides hypoglycémiants sont inactifs chez les sujets totalement dépancréatés. (18, 26, 27, 32);

Expérimentalement dans le diabète alloxanique grave, qui réalise une destruction sélective des cellules B des îlots de Langerhans, les sulfamides hypoglycémiants sont inactifs. Par contre dans le diabète alloxanique d'intensité modérée, les sulfamides retrouvent leurs propriétés hypoglycémiantes.

Gonnard et Dalion (20) après administration prolongée de doses élevées de BZ 55 constatent une augmentation considérable de la taille et du

nombre des ilots de Langerhans ; tandis que Geptset Coll. (19) notent une hypertrophie cellulaire accompagnée d'une tuméfaction des noyaux. Schöler et Gaarenstoom (38) pour leur part constatent sous l'influence du BZ 55 une dégranulation progressive des cellules B des ilots de Langerhans.

La présence de pancréas fonctionnel paraît donc nécessaire pour que se manifeste l'action des sulfamides hypoglycémiants.

A côté de cette action purement pancréatique, certains auteurs font intervenir une action protectrice vis à vis de l'insuline. L'insuline serait dégradée dans l'organisme sous l'influence d'un système enzymatique : l'insulinase. Pour Mirsky et Coll. (33-34) les sulfamides hypoglycémiants freinent la destruction de l'insuline en inhibant l'insulinase hépatique.

Mais pour de nombreux auteurs, la concentration hépatique des sulfamides hypoglycémiants donnés aux doses thérapeutiques est beaucoup trop faible pour inhiber le système destructeur de l'insuline (17, 18, 47).

Si nous considérons les autres systèmes endocriniens régulateurs de la glycémie nous constatons qu'aucune autre glande endocrine n'intervient dans le mode d'action des sulfamides hypoglycémiants Loubatières et Coll. (28, 29, 30, 31), Gordon et Coll. (21), ainsi que Houssaye et Coll. (22) n'ont pu par leurs expériences d'hypophysectomie mettre en évidence un mode d'action différent des sulfamides hypoglycémiants.

A côté des modes d'action que nous venons d'envisager les

sulfamides hypoglycémiants peuvent agir sur les mécanismes enzymatiques du métabolisme glucidique.

En premier lieu ils paraissent bloquer la glycogénolyse. In vitro, en présence de coupes de foie de rat, le BZ 55 diminue la production de glucose (11). Chez l'homme, après administration de BZ 55, le débit glucosé hépatique semble baisser. (4).

L'influence des sulfamides hypoglycémiants sur la glycogénogénèse est controversée. Certains auteurs concluent à une diminution, la plupart ne constate pas de modification.

L'activité de la glucose-6-Phosphatase est diminuée par les sulfamides hypoglycémiants mais à condition d'utiliser des doses élevées (6). Le cas d'un sujet atteint de glycogénose hépatique, rapporté par Lestrade (25) apporte un argument en faveur d'une action des sulfamides hypoglycémiants au niveau de la glucose-6-phosphatase. En effet l'administration à ce sujet de sulfamides hypoglycémiants s'est montrée sans effet sur la courbe glycémique.

En conclusion, les sulfamides hypoglycémiants ont une action certaine au niveau du pancréas endocrine, action probablement peu intense aux doses thérapeutiques.

La protection de l'insuline vis à vis d'un système destructeur est discutée.

Quant à l'action au niveau des mécanismes enzymatiques du métabolisme glucidique, seule la diminution de la glycogénolyse d'une part, de l'activité de la glucose-6-phosphatase d'autre part, semble admise avec certitude.

Les sulfamides hypoglycémiants ont donc probablement des modes d'action multiples.

INCIDENTS ET ACCIDENTS DE LA SULFAMIDOTHERAPIE
HYPOGLYCEMIANTE

Nous nous excusons de rappeler les divers accidents possibles, dûs à l'utilisation des sulfamides hypoglycémiants. Le cas que nous rapportons n'entre pas dans le cadre des accidents habituellement décrits.

Expérimentalement l'absence de toxicité des sulfamides hypoglycémiants aux doses thérapeutiques a été largement démontrée. La dose létale 50 chez la souris est de 4 gr./kg pour le BZ 55, et l'administration chez le chien de fortes doses prolongées n'entraîne aucune lésion décelable, hépatique, rénale ou sanguine (1). Cependant il semble que la toxicité soit un peu plus forte chez le chien que chez le rat. (2).

Cliniquement nous distinguerons accidents mineurs et accidents majeurs.

Les troubles digestifs sont en général peu marqués, à type de brûlures gastriques, de nausées. Des atteintes de la flore intestinale ont été signalées avec le BZ 55.

La fièvre et les manifestations cutanées entrent dans le cadre des accidents de sensibilisation. Le plus souvent c'est entre le huitième et le dixième jour que se fait la montée thermique et l'apparition de l'élément cutané : tantôt simple prurit, tantôt éruption de type varié.

D'un pronostic beaucoup plus grave est l'erythrodermie généralisée, heureusement rare, mais dont un cas mortel a cependant été publié.

Des manifestations d'hypothyroïdie ont été signalées.

Parmi les troubles majeurs, les accidents hématologiques occupent une place plus importante.

Les globules rouges et le taux d'hémoglobine ne semblent pas touchés. L'action sur les globules blancs est plus nette. Une leucopénie légère a été constatée par Derot (12) dans 36 % des cas et dans 58 % par Boulin (8). Une éosinophilie modérée est retrouvée dans 33 % des cas (12).

L'agranulocytose signalée par divers auteurs, reste à vrai dire exceptionnelle (7, 14, 35, 39, 44). Des cas mortels ayant cependant été rapportés (35,44).

Le taux des plaquettes est abaissé dans de nombreux cas : 40 % selon Derot (12) et des purpuras thrombocytopéniques ont été décrits au cours de traitements par BZ 55 (3, 10, 13).

Au niveau du foie, si expérimentalement la majorité des auteurs s'accorde à souligner l'absence de lésion hépatique même après absorption de fortes doses de BZ 55, plusieurs considèrent que les sulfamides hypoglycémiants possèdent une toxicité non négligeable vis à vis de la cellule hépatique. (15, 48). Cliniquement il semble indéniable que certaines hépatites ictérigènes puissent être rapportées à un traitement par sulfamides hypoglycémiants. (3). Derot et Rathery constatent un abaissement du thymol et de la bilirubine (12) tandis que Boulet et

Loubatieres ont observé chez deux malades cirrhotiques une brusque décompensation après traitement sulfamidé.

Les accidents hypoglycémiques ont été à l'origine de la découverte des propriétés de certains sulfamides.

C'est Janbon et Coll. (23, 37) qui en 1942 remarquèrent que l'administration d'un nouveau sulfamide chez un typhique entraînait des troubles d'allure hypoglycémique avec manifestations neurologiques mortelles. C'est à partir de ces constatations cliniques que Loubatieres et Coll devaient découvrir et étudier les propriétés hypoglycémiantes de certains sulfamides.

Plusieurs observations publiées aussi bien en France (9, 36, 42) qu'à l'étranger (5, 24) font mention d'accidents hypoglycémiques survenus en cours de traitement par sulfamides hypoglycémiants : accidents le plus souvent bénins.

Dans la majorité des cas, les chutes de la glycémie, cliniquement muettes, sont dûes semble-t-il à une posologie initiale trop élevée. Dans d'autres cas des manifestations hypoglycémiques graves ont pu se produire par l'association sulfamides hypoglycémiants-insuline. (43). Des accidents graves ont été publiés, et si ces manifestations revêtent cliniquement le tableau classique de l'hypoglycémie, la participation des éléments neurologiques semble plus importante que dans le cas d'hypoglycémie produite par l'injection d'insuline ordinaire. (40).

CONCLUSIONS

Il nous a paru utile de rapporter le cas d'intoxication mortelle par ingestion de BZ 55 que nous avons été à même d'observer et d'en faire l'objet de cette thèse.

A notre connaissance aucun autre cas identique n'a été publié en France.

Bien que nous soyons dans l'impossibilité de préciser de façon exacte la dose de BZ 55 absorbée par notre malade, dose maximum de 15 grammes, il n'en reste pas moins que cette absorption a entraîné une destruction complète du parenchyme hépatique, dans un délai très court puisque le décès se situe quatre jours après l'absorption.

La toxicité du BZ 55, vis à vis du foie, à dose forte, reste donc un élément non négligeable.

Vu, le Président de Thèse :
Professeur J. CATHALA

Vu, le Doyen de la Faculté
Professeur L. BINET

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris :
J. SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

- 1- ACHELIS (J.D.) HARDEBECK (K). Uber eine neue blutzuckersenkende substanz (BZ 55). (Deutsche Med. Woch. 1955. 80, 1452).
- 2- ANDERSON (R.C.) WORTH (H.M.) HARRIS (P.N.). Toxicological studies on carbutamide. Diabete U. S. A. (1957).
- 3- AZERAD (E) Accidents de la sulfamidothérapie du diabète sucré humain. (La Clinique. Novembre 1957).
- 4- BASTENIE (P.A.) FRANCKSON (J.R.M.) MEUTTER (R. de) CONARD (V). Mécanisme d'action du BZ 55 dans le diabète humain. (Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris, 1956, 76, 799).
- 5- BENDFELDT (E) MELIMUTT (O) (Munch. Med. Wschr. 1956, 35, 1136-1138).
- 6- BERTHET (J) SUTHERLAND (E.W.) MAKMAN (M.H.) Observations on the action of certain sulfonylurea derivatives. (Metabolism, 1956. 5, 768).
- 7- BERTRAM. Uber orale behandlung des diabetes mellitus. (Wien. Med. Woch. 1956, 106, 965).
- 8- BOULIN (R) GUENIOT(M) LAPRESLE (C). Etude des modifications hématologiques entraînées par l'emploi du BZ 55. (Diabete Nov.1957).
- 9- BOULIN (R). (La Presse Médicale 1956 643, 650).
- 10- BOUSSER (J) CHRISTOL (D) BOUILLIER (J.M.). Purpura Thrombopenique chez une diabétique traitée par le sulfamide hypoglycémiant BZ 55. (Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris 1957 73, 27, 28).
- 11- CLARKE (D.W) DAVIDSON (M) SCHONBAUM(E) SENMAN (H). Some in vitro studies with BZ 55. (Canad. M.A. J. 1956 74, 960).
- 12- DEROT (M) La place des sulfamides dans le traitement des diabetes sucrés. (La Clinique Nov. 1957.)
- 13- DUNCAN (P) BAIRD (J) DUNLOP (D). A clinical trial of BZ 55. (Brit. Med. J. 1956, 4990).
- 14- Editorial. Sulfonylurea compounds in diabetes mellitus. (Lancet, 1956)
- 15- EICKSTEDT (K.W. von). Influence des dérivés hypoglycémiants de la sulfonylurée dans les nécroses hépatiques expérimentales.

- 16- FERNER (H) RUNGE (W). Die langerhanschen inseln von diabetikern nach
behandlung mit dem oralen antidiabeticum BZ 55. (Deutsche Med.
Woch. 1956. 81, 331)
- 17- FRITZ (I.B.) WEINSTEIN (M) MORTON (J.V.) LEVINE (R). The effects of
carbutamide (BZ 55) on blood sugar levels of depancreatized dogs
given insulin. (Endocrinology. 1957. 60, 76).
- 18- FRITZ (I.B.) WEINSTEIN (M) MORTON (J.V.) LEVINE (R). Studies on the
mechanism of action of the sulfonylureas. (Metabolism. 1956, 5,
744).
- 19- GEPTS (W) CHRISTOPHE (J) BELLENS (R). Etude expérimentale de l'action
du BZ 55 sur le rat normal ou alloxanisé. Modifications morpho-
logiques et en particulier pancréatiques (Ann. Endo. 1955. 17, 278)
- 20- GONNARD (P) DALION (J). Etude expérimentale sur le BZ 55. (La Presse
Médicale. 1957. 65, 777).
- 21- GORDON (M.F.) BUSE (S.F.) LUKENS (F.D.W.). Hypoglycemic sulfonylureas
in various types of experimental diabete. (Diabete 1957. 6, 7).
- 22- HOUSSAY (B.A) PENHOS (J.C.). Action of the hypoglycemic sulfonyl com-
pounds in hypophysectomized, adrenalectomized and depancrea-
tized animals. (Metabolism. 1956. 5, 727).
- 23- JANBON (M) CHAPTAL (J) VEDEL (A) SCHAAAP (J). (Montpellier Medical. 1942
6, 441, 444).
- 24- LEIBEL. (Canad. Med. Ass. J; 1956. 74, 979-981).
- 25- LESTRADET (H). Action du D 860 sur la glycémie dans la glycogénose
hépatique. Précision sur le point d'action des sulfamides
hypoglycémisants. (Revue Française d'Etudes Cliniques et
Biologiques. 1958 n° 7).
- 26- LOUBATIERES (A) BOUYARD (P) FRUTEAU de LACLOS (C) SASSINE (A). Origine
intrapancréatique de l'action hypoglycémisante et antidiabé-
tique du para-aminobenzène-sulfamido-isopropyl-thiodiazol.
(C.R. Acad. Sc. 1956 242, 2044).
- 27- LOUBATIERES (A) BOUYARD (P) FRUTEAU de LACLOS (C) SASSINE (A). Argu-
ments physiologiques récents en faveur de l'origine intra-
pancréatique de l'action hypoglycémisante et antidiabétique du
para-aminobenzène-sulfamido-isopropyl-thiodiazol. (C.R.
Soc. Biol. 1955. 149, 2187).

- 28- LOUBATIERES (A) BOUYARD (P) FRUTEAU de LACLOS (C) SASSINE (A). L'hypophyse et les centres d'encéphaliques sont-ils directement impliqués dans l'action hypoglycémiant du para aminobenzène-sulfamido-isopropyl-thiodiazol (C.R. Biol. 1956. 150, 770).
- 29- LOUBATIERES (A) BOUYARD (P) FRUTEAU de LACLOS (C) SASSINE (A). Hypophyse et mécanisme d'action du para-aminobenzène-sulfamido-isopropyl-thiodiazol. (J;Physiol. 1956. 48, 420).
- 30- LOUBATIERES (A) BOUYARD (P) FRUTEAU de LACLOS (C) . Arguments en faveur de l'origine pancréatique de l'action hypoglycémiant et antidiabétique du para-aminobenzène-sulfamido-isopropyl-thiodiazol. (J;Physiol. 1956. 48, 618).
- 31- LOUBATIERES (A) BOUYARD (P) FRUTEAU de LACLOS (C) SASSINE (A). Hypophyse et mécanisme d'action du para-aminobenzène-sulfamido-thiodiazol. (J. Physiol. 1956. 48, 620).
- 32- MIHICH (E) PRINO (G). Studies on the mechanism of action of a new hypoglycemic compound : N1-Sulfanilyl-N2-n-butylcarbamid. (Arch. Internat. Pharmacodyn. 1957. 101, 443).
- 33- MIRSKY (I.A.) PERISUTTI (G) DIENGOTT (D). The inhibition of insulinase by hypoglycemic sulfonamides. (Metabolism. 1956. 5, 156).
- 34- MIRSKY (I.A.) PERISUTTI (G). Effect of insulinase inhibitor on hypoglycemic action of insulin. (Science. 1955. 122, 559).
- 35- PAGE (O.C.) HARE (R.L.) STEPHENS (J.W.) HOLCOMB (B). Toxicity of carbutamide. Report of a fatal case of bonemarrow depression and anuria. (New-England J;Med. 1957. 256, 74).
- 36- PLAUCHU (M) DALMAIS (J) ARNAUD (P). (Lyon Medical. 1957. 4, 79-84).
- 37- SCHAAP (J). Thèse Montpellier 1942.
- 38- SCHOLER (H.F.L) GAARENSTROOM (J.M). The effect of BZ 55 on the pancreatic islet. (Acta Endocrinol. 1958 29).
- 39- SIBILLE (P) DEMOULIN (A) TENZER (C) Agranulocytose par sulfamide hypoglycémiant (BZ 55) (Ann. Endocrinol. Fr. 1957. 18, 325).
- 40- SIMONIN (R) Les accidents hypoglycémiques dans l'emploi des sulfamides (La Clinique. Nov. 1957).
- 41- Symposium sur les drogues hypoglycémiantes. (Ann. d'Endo. 1957).

- 42- UHRY (P) CIRILLI (M). (Reunion de l'association des diabetologues de langue française Paris Septembre 1956).
- 43- UNGER (R.M.) DAVIDSON (J.W.). (J.A.M.A. 1956. 162, 447-453).
- 44- VARELA FUENTES (B) CANZANI (R) MILSTEIN (I). Agranulocytose aigue avec insuffisance rénale aigue, létale pendant une dermatose provoquée par la drogue antidiabetique le BZ 55. (Arch. Mal. Appar. Digest. Mal. Nutrit. Fr. 1957. 46, 305).
- 45- VOLK (B.W.) WEISENFELD (S) LAZARUS (S.S.) GOLDNER (M.C.). Mechanism of action of the hypoglycemia-producing sulfonylurea derivatives (with some clinical observations). (Metabolism 1956. 5, 894).
- 46- VOLK (B.W.) WEISENFELD (S) LAZARUS (S.S.) GOLDNER (M.C.). Functional and histological studies concerning the action of sulfonylureas. (Ann. N.Y. Acad. Sc. 1957. 71, 141).
- 47- WILLIAMS (R.H.) TUCKER (B.W.). Hypoglycemic action of tolbutamide and carbutamide. (Metabolism. 1956 5, 801)
- 48- YOSHINAGA (T) SHINJI (Y) Morphologische untersuchung uber die einflüsse des sulfonylharnstoffs auf die leber. (Med. Journ. Osaka 1958 473).

